

This Page Is Inserted by IFW Operations
and is not a part of the Official Record

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images may include (but are not limited to):

- BLACK BORDERS
- TEXT CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- FADED TEXT
- ILLEGIBLE TEXT
- SKEWED/SLANTED IMAGES
- COLORED PHOTOS
- BLACK OR VERY BLACK AND WHITE DARK PHOTOS
- GRAY SCALE DOCUMENTS

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

**As rescanning documents *will not* correct images,
please do not report the images to the
Image Problem Mailbox.**

PN - JP57026615 A 19820212 DW198212 009pp
- JP1006174B B 19890202 DW198909 000pp

PR - JP19800099797 19800723

RR - 03028

XIC - A61K-009/14 ; A61K-047/00

AB - J57026615 The pharmaceuticals (I) are treated by adding soluble protein (II) and pulverising the resulting mixt. Bioavailability such as dissolution rate or absorbing power of (I) can be improved. (I) is e.g. phenytoin, sulphisoxazole, phenacetin, aminopyrin, phenobarbital, barbital, secobarbital, glyceofulvin, chloramphenicol, prednisolone, or 3-methyl-3-(4-(1-oxo-2-isoindolinyl) phenyl) pyruvamide. (II) is e.g. gelatin, lysozyme, albumin, or skim milk. To accelerate the di-solution rate of (I) and reduce amt. of (II), further hydrophilic polymer such as methylcellulose hydroxypropyl cellulose, and polyvinylpyrrolidone may be added.

AW - METHYLCELLULOSE HYDROXYPROPYL CELLULOSE PVP POLYVINYL PYRROLIDONE

AKW - METHYLCELLULOSE HYDROXYPROPYL CELLULOSE PVP POLYVINYL PYRROLIDONE

IW - IMPROVE ABSORB DIFFICULT SOLUBLE PHARMACEUTICAL ADD SOLUBLE PROTEIN
PULVERISE MIXTURE

IKW - IMPROVE ABSORB DIFFICULT SOLUBLE PHARMACEUTICAL ADD SOLUBLE PROTEIN
PULVERISE MIXTURE

NC - 001

OPD - 1980-07-23

ORD - 1982-02-12

PAW - (GREM) GRELAN PHARM CO LTD

TI - Improving absorption of difficulty soluble pharmaceuticals - by adding
soluble protein and pulverising the mixt.

⑨ 日本国特許庁 (JP)
⑩ 公開特許公報 (A)

⑪ 特許出願・公開
昭57-26615

⑥ Int. Cl.³
A 61 K 9/14
// A 61 K 47/00

識別記号

厅内整理番号
7057-4C
7057-4C

⑪ 公開 昭和57年(1982)2月12日
発明の数 2
審査請求 未請求

(全 9 頁)

⑥ 難溶性薬物の吸収性改善方法

② 特 願 昭55-99797
② 出 願 昭55(1980)7月23日

⑦ 発明者 気賀沢和雄
東京都世田谷区野沢4-15-7
-701
⑦ 発明者 丸山孝一
町田市鶴川5-6-2-6-50
3

⑦ 発明者 渡部一夫
川崎市幸区戸手2-3-2
⑦ 発明者 田中洵
多摩市落合4-2-3-403
⑦ 発明者 小山修
多摩市落合3-2-11-407
⑦ 出願人 グレラン製薬株式会社
東京都世田谷区野沢三丁目3番
9号
⑦ 代理人 弁理士 草間攻

明 紹 書

1. 発明の名称

難溶性薬物の吸収性改善方法

2. 特許請求の範囲

- (1) 難溶性薬物に可溶性蛋白質を添加して共粉砕することを特徴とする医薬品の処理方法。
- (2) 可溶性蛋白質がゼラチンである特許請求の範囲第1項に記載の医薬品の処理方法。
- (3) 可溶性蛋白質がリゾチームである特許請求の範囲第1項に記載の医薬品の処理方法。
- (4) 可溶性蛋白質がアルブミンである特許請求の範囲第1項に記載の医薬品の処理方法。
- (5) 難溶性薬物に可溶性蛋白質と親水性高分子物質を添加して共粉砕することを特徴とする医薬品の処理方法。
- (6) 可溶性蛋白質がゼラチン・リゾチームあるいはアルブミンである特許請求の範囲第5項に記載の医薬品の処理方法。

(7) 親水性高分子物質がポリビニルピロリドンあるいはメチルセルロースである特許請求の範囲第5項に記載の医薬品の処理方法。

3. 発明の詳細な説明

本発明は可溶性蛋白質を用い、難溶性薬物の溶出速度を改善向上させることにより、その薬物の吸収改善、bioavailability (生物学利用能) の改善を行なう処理方法に係り、さらには、散剤、懸濁剤、錠剤、カプセル剤、坐剤、シロップ剤等の製剤の溶出速度を向上させ、bioavailability を改善した製剤の製造方法に関するものである。

従来より、医薬品の消化管における吸収は、崩形により大きく影響される場合が多い。実際に医薬品を投与した場合、薬効発現の程度あるいは薬効発現開始時間が吸収によって支配されるのは、その医薬品の溶解性に問題のある場合が極めて多い。このような例は、各種の難溶性薬物、すなわち溶解性による血中濃度の高まり

が吸収過程の律速段階になり、るような薬物については、その解性を改善することにより吸収に大きな差がでてくることがみられる。そのために、難溶性薬物の溶解性を改善する手段、すなわち溶解速度を増加せしめるために、結晶粒子を微細化したり、あるいは溶解しやすい水溶性の塩の形に誘導する方法がとられているが、これらの方では溶解速度の増加に限界があり、充分なものではなかった。

最近に至り、難溶性薬物の溶解速度を増加せしめるためにB-1,4-グルカン(以下、結晶セルロースという)と共粉砕し、非晶化することにより溶解速度を増加せしめる例もなされている(特開昭51-32719)。

本発明者らは、難溶性薬物の溶解速度を増加させるべく種々検討した結果、可溶性蛋白質を用い共粉砕することにより溶解速度に著しい増加効果がみられるとともに、生物学的利用能を改善することを見出し本発明を完成させた。

その詳細を述べれば、難溶性薬物として知ら

共粉砕物は、フェニトイインの溶解速度を増加することが認められたが、とりわけゼラチン、リゾチーム、アルブミン等の可溶性蛋白質に著しい溶解速度の増加する効果が認められることが判明した。

その具体例として、フェニトイインおよび可溶性蛋白質の一つであるゼラチンとの共粉砕による溶解速度の変化を図示した第1図および第2図をもって説明すると、(1)はフェニトイイン単独粉砕物の日本薬局方第Ⅱ液(卅7.5%)および第Ⅰ液(卅2.2%)に対する溶解速度曲線であり、(a)は従来より知られている結晶セルロース9重量部とフェニトイイン1重量部の共粉砕物、(b)は本発明のゼラチン9重量部とフェニトイイン1重量部の共粉砕物(ゼラチンの精製方法の違いによりA, Bの2種類が存在する)。さらに(c)はゼラチン4重量部とフェニトイイン1重量部との共粉砕物のそれぞれの溶解速度曲線である。その図より明らかに如く、第Ⅰ液および第Ⅱ液へのフェニトイインの溶解速度は、

れる既てんかん業であるフェニトイインを例とすれば、その1重量部に対し各種の物質を9重量部添加し、共粉砕を行ない、得られた共粉砕物の溶解速度を測定した。各種添加物質としては、可溶性蛋白質としてゼラチン、リゾチーム、アルブミン、脱脂粉乳を選択し、他に同様の効果を発現する可能性もある物質として結晶セルロース、エチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、カルボキシメチルセルロース、サイクロデキストリン、デキストリン、トウモロコシデンプン、ポリビニルビロリドン、ポリエチレングリコール、マンニトール、シラ糖脂肪酸エステル、酒石酸、クエン酸、フマル酸、尿素、クリシン等を用い共粉砕物の溶解速度の比較検討を行なった。

その結果、フェニトイイン単独の粉砕物に比べ、ゼラチン、リゾチーム、アルブミン、結晶セルロース、エチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、サイクロデキストリン、ポリビニルビロリドン、ポリエチレングリコールとの

フェニトイイン単独粉砕物に比しほうゼラチンとフェニトイインの共粉砕物が著しく速やかであることが理解される。

このような溶解速度の増加現象はフェニトイインのみならず、他の難溶性薬物においても同様であり、例えば他の難溶性薬物としてはスルフィソキサザール、フェナセチン、アミノビリン、エノバルビタール、バルビタール、セコバルビタール、グリセオフタルビン、クロラムフェニコール、ブレドニゾロジ等の薬物が挙げられ、いずれも可溶性蛋白質との共粉砕物がフェニトイインの共粉砕物と同様に溶解速度を向上させることが判明した。さらに、新規消炎鎮痛剤として効果が期待される3-メチル-3-[(4-(1-オキソ-2-イソインドリニル)フェニル)ビルビン酸アミドにおいても同様に可溶性蛋白質との共粉砕物にすることにより溶解速度の著しい改善が認められた。

次に、難溶性薬物の溶解速度の向上は、薬物の吸収、生物学的利用能を改善することは知ら

れているが、本発明の難溶性薬物と可溶性蛋白質との共粉砕物においても吸収および生物学的利用能の改善が認められることを確認した。すなわち、難溶性薬物としてのフェニトイン単独、可溶性蛋白質としてのゼラチンと1重量部：9重量部、1重量部：4重量部の共粉砕物2種類、さらに結晶セルロースとの1重量部：9重量部の共粉砕物の計4種類の検体を用い、大に経口投与後フェニトインの血清中の濃度を測定した。その結果を第6図に示した。図からも明らかに如く、共粉砕物の投与後の吸収速度は、フェニトイン単独に比し著しく増大し、なかでもゼラチンとの共粉砕物が最も良好な結果を示している。また、最高血中濃度値に達する時間も良好なもので、生体内においてすみやかに効果の発現が期待される。このゼラチンとの共粉砕物は、従来知られていた結晶セルロースとの共粉砕物に比較し、血中濃度値において約2倍程度の値を示しており、本発明方法により得られる共粉砕物の効果は特に優れたものといえる。

る乳製品で可溶性蛋白を含有する、例えば脱脂粉乳等は賦形剤としても好ましい。

本発明で用いられる難溶性薬物と可溶性蛋白質との混合比率の変化にともなう溶解速度の差については以下の通りである。すなわち、可溶性蛋白質としてゼラチン、難溶性薬物としてフェニトインを用い、フェニトインの含量を5%、10%、20%、30%、40%、50%、75%、75%になるように調整して共粉砕処理を行なったところ、表1の結果を得た。

表1 各種混合比率による溶解速度の変化

混合比 フェニトイン(%)	5	10	20	30	40	50	75	100
ゼラチン(%)	95	90	80	70	60	50	25	0
フェニトイン含量(%)	5	10	20	30	40	50	75	100
溶解時間	7.5分	97	96	31	26	19	12	4
	15分	97	98	38	29	24	18	7
	30分	99	99	52	35	31	21	14
	60分	100	100	54	39	35	26	22
	90分	100	100	58	43	38	31	28
	120分	100	100	61	47	40	37	34
溶解量(%)								

従って、従来吸収の悪さから高用量の薬物を必要としていた場合であっても、本発明の処理手段を用いることにより、低用量で同様の薬効が期待し得るという優れた利点がある。

本発明でいう可溶性蛋白質とは、水溶性蛋白質と同義であり、そのような蛋白質ならば任意に使用し得るが、とりわけゼラチン、リゾチーム、アルブミン、カゼイン、脱脂粉乳等の蛋白質が好ましい。ここでいうゼラチンとは、動物の骨、皮膚、じん帯または腱を酸またはアルカリ処理して得られる粗コラーゲンを水で加熱抽出して製したものであり、医薬品の製剤材料として許容できるものであればいずれのものでもよい。なお本明細書においては、ゼラチンの処理手段の相違により、アルカリ処理したものとゼラチンB、酸処理したものをゼラチンAとしてある。また、リゾチーム、アルブミンは蛋白由来のものが良く知られ、リゾチームに関してはその塩の形すなわち塩化リゾチームとして用いることもできる。さらに食品として汎用され

その結果より明らかに如く、フェニトインの含量が5%と10%までの溶解速度には殆んど差はない、明らかにフェニトインの単独粉砕物に比べて著しく高い溶解度を示した。フェニトインの含量が10%より多いものについては、ゼラチンとの共粉砕効果が減少していく傾向が観察されたが、フェニトイン単独粉砕物に比べて高い溶解速度を示した。同様のことが他の可溶性蛋白質においても観察され、塩化リゾチームとの結果は表2の如くである。

表2 各種混合比率による溶解速度変化

混合比 フェニトイン(%)	5	10	20	30	40	50	75	100
塩化リゾチーム(%)	95	90	80	70	60	50	25	0
フェニトイン含量(%)	5	10	20	30	40	50	75	100
溶解時間	7.5分	100	100	78	65	54	50	31
	15分	100	100	85	72	59	53	35
	30分	100	100	91	78	63	57	37
	60分	100	100	95	81	65	61	38
	90分	100	100	95	82	67	62	38
	120分	100	100	96	84	68	62	39
溶解量(%)								

さらに他の難溶性薬物として新規消炎鎮痛剤として効果が期待される3-メチル-3-[4-(1-オキソ-2-イソインドリニル)フェニル]ビルピン酸アミド(以下MIPと略記する)に対する可溶性蛋白質としてのゼラチンの混合比における溶解速度は表3のようになる。

表3 各種混合比率による溶解速度変化

混合比	MIP (%)	5	10	20	30	40	50	75	100
ゼラチン (%)	95	90	80	70	60	50	25	0	
MIP 含量 (%)	5	10	20	30	40	50	75	100	
溶解時間	7.5分	49	48	8	7	5	4	2	0.6
	15分	52	50	11	10	7	6	3	0.8
	30分	50	45	14	12	9	8	5	1.0
	60分	48	44	16	15	12	11	7	1.2
	90分	46	42	17	16	14	13	9	2.0
	120分	43	40	19	17	15	14	10	2.6

溶解量 (%)

以上表1～3の結果からみれば、可溶性蛋白質との共粉砕により溶解速度を促進する場合には、実質上共粉砕される薬物と可溶性蛋白質との比には限定すべき範囲は存在しない。要は溶

着能力が不足するものと思われる。

本発明者らはさらに難溶性薬物の溶解速度の低い可溶性蛋白質の添加領域において、親水性高分子物質を添加し、共粉砕することにより溶解速度が促進することを見出した。たとえば、フェニトインの含量を20%とし、ゼラチンとポリビニルビロリドンを等量添加し共粉砕を行なったところ、フェニトインの含量が20%でゼラチンのみを添加し共粉砕した物よりも著しく溶解速度が増加した。

また、フェニトインの含量を20%とし、ゼラチンとメチルセルロースを等量添加し共粉砕した物においても、フェニトイン-ゼラチン-ポリビニルビロリドンの共粉砕物と同様な結果を得た。

第3図をもって説明すると、(イ)はフェニトイン1重量部とゼラチン4重量部の共粉砕物、(ロ)はフェニトイン1重量部とゼラチン2重量部とポリビニルビロリドン2重量部の共粉砕物、(ハ)はフェニトイン1重量部とゼラチン2重量

特開昭57-26615(4)
溶解速度の促進効果をどの程度にするかによって、混合比率を選択し得ることになる。

可溶性蛋白質との共粉砕物においては、単独粉砕物と異なり粉砕により粒子の微細化された薬物粉粒体が、可溶性蛋白質との相互作用により、薬物粉粒体の再凝聚が阻害され、微細化、非晶化が促進されるためと推察される。この点に関し、ゼラチンとフェニトイン、MIPそれぞれの共粉砕物において、フェニトイン、MIPの含量が10%以内のものについてはX線回折によって非晶化が確認され、あわせて溶解速度も著しく促進されている。この共粉砕物においては示差走査熱量計の測定ですでにフェニトインあるいはMIP固有の融解温度吸熱ピークが消失している事実を考えれば、単に混合した物質と共に粉砕した処理物の間に物理化学上明確な差異があり、溶解速度上に影響を与えるものといえる。ただ、フェニトインの含量が増加すると溶解速度にそれはどの期待結果が認められなかったのは、可溶性蛋白質の薬物に対する吸

着能力が不足するものと思われる。

本発明者らはさらに難溶性薬物の溶解速度の低い可溶性蛋白質の添加領域において、親水性高分子物質を添加し、共粉砕することにより溶解速度が促進することを見出した。たとえば、フェニトインの含量を20%であるが、ゼラチンに更に親水性高分子物質であるポリビニルビロリドンあるいはメチルセルロースを添加して共粉砕することにより、フェニトイン-ゼラチン共粉砕物に比較し更に溶解速度が増すことが明らかになっている。同様のことはゼラチンに限らず、他の可溶性蛋白質たるリゾチーム、アルブミンにおいても観察された。

以上より、難溶性薬物の配合量が比較的多い領域、特に限定されないが例えば難溶性薬物が20%の場合、可溶性蛋白質との共粉砕物よりも、更に親水性高分子物質を添加し共粉砕したものの方が溶解速度の促進がはかれる。従って、難溶性薬物の溶解速度(規定時間内の溶解量)が同一の製剤、すなわち散剤、顆粒剤、カプセル剤、顆粒剤、錠剤、シロップ剤、坐剤、軟膏剤、パック剤、リニメント剤、ペースト剤、トローチ剤等を製造するにあたって、可溶性蛋白質

およびポリビニルビロドン(Badische Anilin and Soda-Fabrik AG 製, K-90) 400 g を自動乳鉢を用い 6 時間共粉砕を行なつた。この共粉砕物について溶解速度測定を実施例 1 と同様な方法で行ないその結果を第 3 図に示した。

あわせてフェニトイイン-セラチン (1 : 4) の共粉砕物についても結果を示した。

実施例 3

フェニトイイン (実施例 1 と同じもの) 200 g, セラチン (実施例 1 と同じもの) 400 g およびメチルセルロース (信越化学製メトローズ SM 400) 400 g を自動乳鉢を用い 6 時間共粉砕を行なつた。この共粉砕物について溶解速度測定を実施例 1 と同様な方法で行なつた結果を第 3 図に示す。

実施例 4

サルファ剤であるスルファイソキサゾール (日

す。

なお、スルファイソキサゾール-結晶セルロース (1 : 9) 共粉砕物、スルファイソキサゾール単独粉砕物のそれぞれの溶解速度を合せて図示する。

実施例 5

3-メチル-3-[4-(1-オキソ-2-イソイントリニル)フェニル]ビルビン酸アミド (以下 MIP と記す、出願人合成品) 100 g とセラチン (実施例 1 と同じもの) 900 g を自動乳鉢を用い 6 時間共粉砕を行なつた。この共粉砕物については、X 線回転の結果、結晶性のピークはみられなかった。第 9 図にその結果を示す。このものの溶解速度測定は以下のようにして行なつた。

内容量 1,000 ml のビーカに日本薬局方第 II 液 500 ml を入れ、37 ± 0.5 °C に保ち上記共粉砕物を投入し、一定速度 (150 rpm) にて攪拌を行ない、一定時間毎にサンプリングを行

特開昭57- 26615 (6)

本実験局方規格品) 100 g とセラチン (実施例 1 と同じもの) 900 g を自動乳鉢を用い 6 時間共粉砕を行なつた。示差走査熱量計により測定したところ、スルファイソキサゾール固有の融解速度 (融点) での融解熱はみられず、完全に非晶化した。

示差走査熱量計の測定条件および装置

Temp. Rate : 10 °C / min

Ranges : 4 mCal/sec

理学電機製 TGA-DSC 標準型

共粉砕の溶解速度測定は以下の ように 行なつた。

内容量 500 ml のビーカを用い、試験薬として精製水 250 ml を入れ、37 ± 1 °C に保ちながら共粉砕物 50 g を投入し、150 rpm で攪拌し、一定時間毎にサンプリングを行ない、メンブランフィルター (実施例 1 と同じもの) でろ過、ろ液を 10 倍に精製水で希釈し、分光光度計 (日立製 124 型) を用い 260 nm における吸光度を測定した。その結果を第 4 図に示す。

なつた。サンプリング液はメンブランフィルター (実施例 1 と同じもの) を用いろ過し、ろ液をクロロホルム抽出し、分光光度計 (日立製 124 型) を用い 274 nm における吸光度を測定した。その結果を第 5 図に示す。

なお合せて MIP 単独粉砕物の溶解速度を図示する。

実施例 6

フェニトイイン (実施例 1 と同じもの) 100 g と塩化リゾチーム (長瀬産業製) 900 g を自動乳鉢を用い 4 時間共粉砕を行なつた。この共粉砕物については、X 線回転の結果、結晶性のピークを示さなかつた。また、溶解速度測定は実施例 1 と同様の方法で行ない、第 5 図の結果を得た。

実施例 7

MIP (実施例 5 と同じもの) 100 g と塩化リゾチーム (実施例 6 と同じもの) 900 g

を自動乳鉢を用い 4 時間共粉砕を行なった。このものについては各種機器測定の結果、非晶化が進行しており、その溶解速度測定は実施例 5 と同様に行ない第 5 図の結果を得た。

次に上記実施例で得られた共粉砕物の血中濃度測定を記す。

投与前一昼夜絶食させたビーグル犬に、体重 2.5kg のフェニトイイン 1.5mg になるよう共粉砕物あるいは单波粉砕物をオブラーントに包み、経口投与した。投与後一定時間毎に採血し、血清 1.0 ml について flash-heater methylation を用いたガスクロマトグラフィー法に従いフェニトイインの未変化体の定量を行なった。なお、検出器にはアルカリ炎イオン化検出器を使用した。なお測定条件は実施例 1 の測定条件と同じである。その結果を第 6 図に示す。

同様の血中濃度測定を、ビーグル犬を用い M I P の共粉砕物について行ない、第 7 図の結果を得た。

4. 図面の簡単な説明

第 1 図～第 5 図は各共粉砕物の溶解速度測定の結果を図式化したものであり、第 6 図～第 7 図は共粉砕物の血中濃度の測定結果である。

また、第 8 図～第 9 図は X 線回転図を表わす。

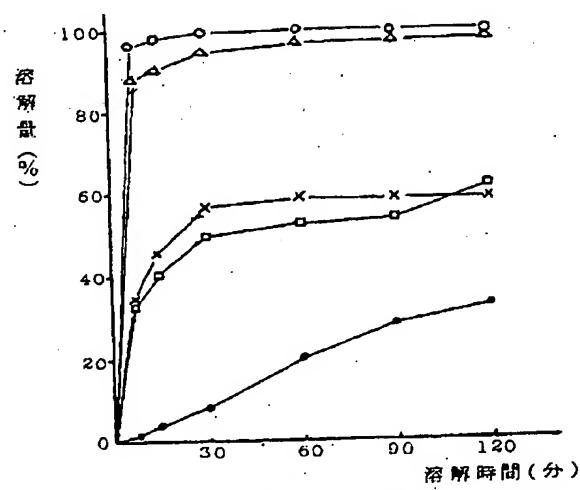
特許出願人

グレラン製薬株式会社

代理人

弁理士 草間 政

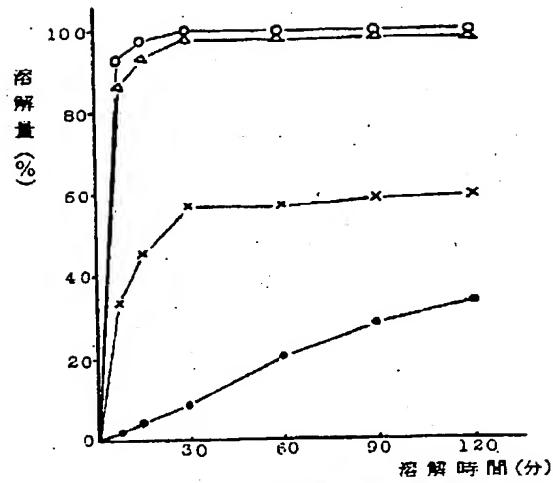
第 1 図



日本薬局方第 II 液

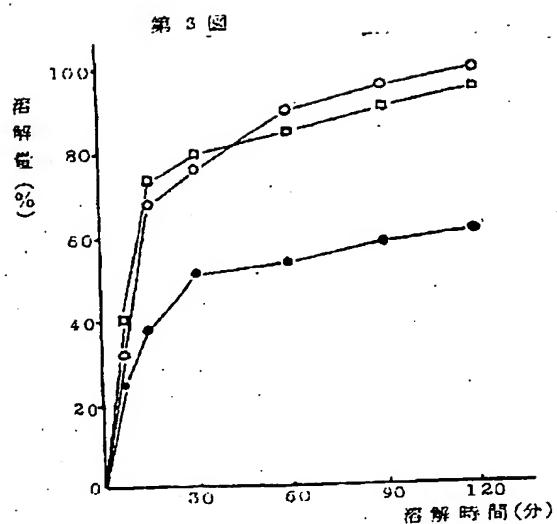
- (1) -●- フェニトイイン単独粉砕物
- (2) -×- フェニトイイン:結晶セルロース = 1:9
- (3) -○- フェニトイイン:ゼラチン B = 1:9
- (4) -▲- フェニトイイン:ゼラチン A = 1:4
- (5) -○- フェニトイイン:ゼラチン B = 1:4

第 2 図

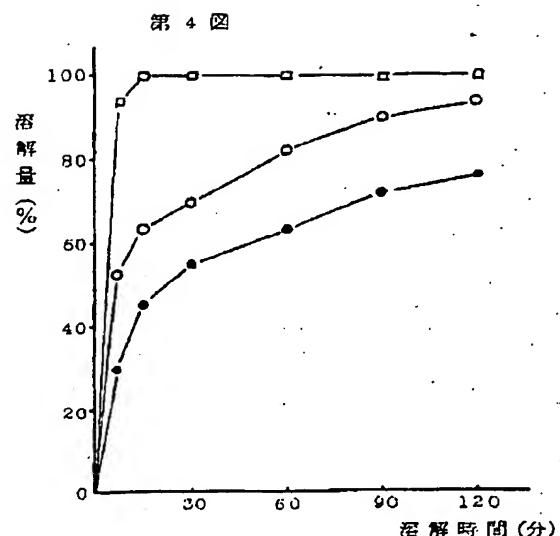


日本薬局方第 I 液

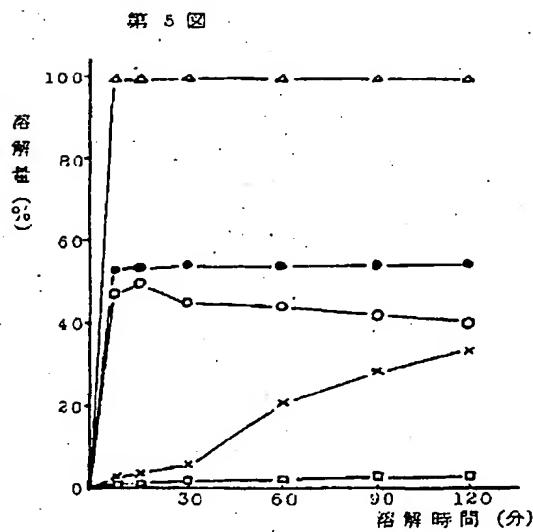
- (1) -●- フェニトイイン単独粉砕物
- (2) -×- フェニトイイン:結晶セルロース = 1:9
- (3) -○- フェニトイイン:ゼラチン B = 1:9
- (4) -▲- フェニトイイン:ゼラチン A = 1:4



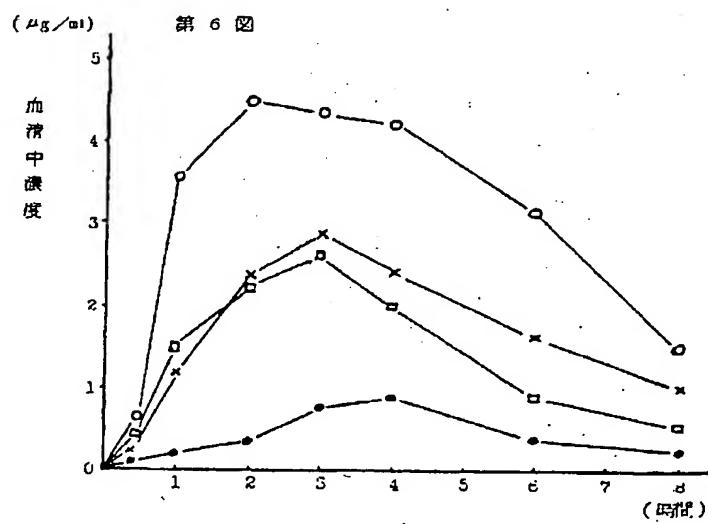
(1) -●- フェニトイイン:ゼラチン=1:4
 (2) -○- フェニトイイン:ゼラチン:ポリビニルピロリドン=1:2:2
 (3) -□- フェニトイイン:ゼラチン:メチルセルロース=1:2:2



(1) -●- スルフィソキサゾール単独粉碎
 (2) -○- スルフィソキサゾール:結晶セルロース=1:9
 (3) -□- スルフィソキサゾール:ゼラチン=1:9

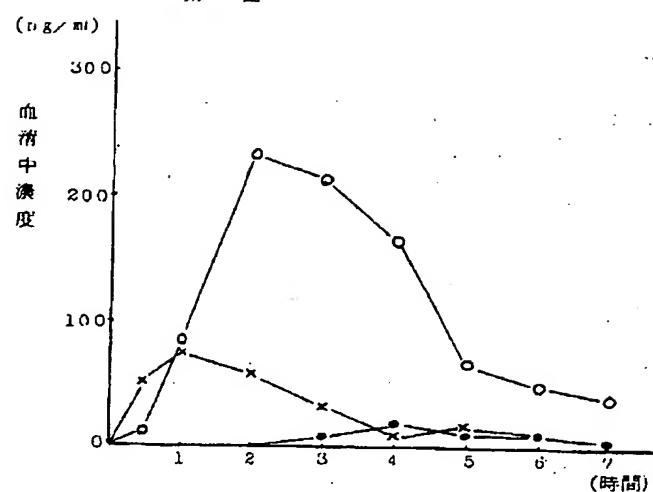


(1) -○- MIP:ゼラチン=1:9
 (2) -●- MIP:塩化リゾチーム=1:9
 (3) -□- MIP单独粉碎
 (4) -△- フェニトイイン:塩化リゾチーム=1:9
 (5) -×- フェニトイイン单独粉碎



(1) -○- フェニトイイン:ゼラチンB=1:9
 (2) -×- フェニトイイン:結晶セルロース=1:9
 (3) -□- フェニトイイン:ゼラチンB=1:4
 (4) -●- フェニトイイン单独粉碎

第7図



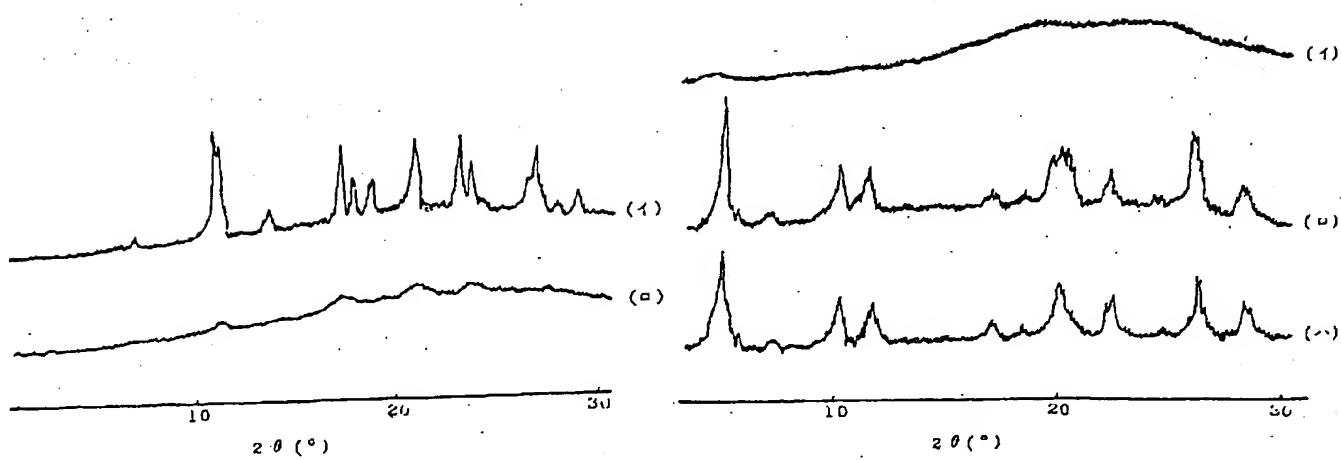
(1) -○- MIP : ゼラチン = 1 : 9

(2) -×- MIP : メチルセルロース = 1 : 1

(3) -●- MIP 単独粉碎

第9図

第8図



(1) ; フェニトイン単独粉碎物

(2) ; フェニトイン : ゼラチン = 1 : 9 共粉碎物

(1) ; MIP : ゼラチン = 1 : 9 共粉碎物

(2) ; MIP ゼラチン = 1 : 9 単純混合物

(3) ; MIP 単独粉碎物